

USE OF STATIN DERIVATIVE IN EYE DISEASE THERAPY

Publication number:	JP3034934 (A)	Also published as:	
Publication date:	1991-02-14		EP0402203 (A2)
Inventor(s):	DEINO NISATO, JIERARUDO RU FUURU *		EP0402203 (A3)
Applicant(s):	SANOFI SA *		US6134124 (A)
Classification:			FR2647675 (A1)
- International:	A61K38/00; A61K38/55; A61P27/02; A61P27/06; C07K5/04; A61K38/00; A61K38/55; A61P27/00; C07K5/06; (IPC) 7: A61K37/02; C07K5/06		CA2019209 (A1)
- European:	A61K38/00A; A61K38/55A; A61K38/55A		
Application number:	JP19900147185 19900605		
Priority number(s):	FR19890007410 19890605		

Abstract of JP 3034934 (A)

PURPOSE: To obtain a medicinal composition comprising a specific statin derivative and effective in control of intraocular pressure and treatment of high intraocular pressure, glaucoma and diabetic retinopathy. **CONSTITUTION:** This medicinal composition comprises N-(3-pyridylpropionyl)-phenylalanine thioester(cyclohexylmethyl-N-(1,3-dihydroxy-2-methylpropyl) isoleucineamide as an active ingredient. The compound can be only alone used, but can preferably be used as a combination of adrenergic β -blocker (e.g. thymol maleate) useful for lowering intraocular pressure by itself. Thereby, the dose of β -blocker can be decreased to minimize undesirable effect. Rise of intraocular pressure related to steroid use can be decreased by combinedly using with a antiinflammatory agent.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

⑩ 公開特許公報(A) 平3-34934

⑩ Int. Cl.⁸
A 61 K 37/02
C 07 K 5/06

識別記号 庁内整理番号
A B L Z 8615-4C
8318-4H

⑩ 公開 平成3年(1991)2月14日

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全5頁)

⑩ 発明の名称 眼病治療におけるスタチン誘導体の使用

⑩ 特 願 平2-147185

⑩ 出 願 平2(1990)6月5日

優先権主張 ⑩ 1989年6月5日 ⑩ フランス(FR) ⑩ 89 07410

⑩ 発 明 者 デイノ・ニサト フランス国、34680 サン・ジョルジュ・ドルケ、リュ・ドゥ・テル・ルージュ 2

⑩ 発 明 者 ジェラルド・ル・フル フランス国、95160 モンモランシ、リュ・デ・カリエール 19デル

⑩ 出 願 人 サ ノ フ イ フランス国、75008 パリ、アブニユ・ジョルジュ・サンクエム 40

⑩ 代 理 人 弁理士 鈴江 武彦 外3名

明 細 書

1. 発明の名称

眼病治療におけるスタチン誘導体の使用

2. 特許請求の範囲

(1) 眼病治療のための医薬品の調製への、N-(3-ピリジルプロピオニル)フェニルアラニルヒステジル(シクロヘキシル)スタチル-N-(1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)イソロイシンアミドの使用。

(2) 前記化合物が、局所的に使用し得る眼科用賦形剤と組合せて使用される請求項1記載の使用。

(3) 前記化合物が、経口的に投与し得る賦形剤と組合せて使用される請求項1記載の使用。

(4) アドレナリン作動性β-ブロッカーと組合せて使用される請求項1ないし3のいずれか1項に記載の使用。

(5) 前記アドレナリン作動性β-ブロッカーがマレイン酸チモロールである請求項4記載の使用。

(6) ステロイド系抗炎症剤と組合せて使用される請求項1ないし5のいずれか1項に記載の使用。

(7) 局所眼科用形態にある請求項1記載の化合物と、製剤学的に許容し得る形態にあるステロイドとを、刻々に具備するキット。

(8) 前記ステロイドが局所眼科用形態にある請求項7記載のキット。

(9) ステロイド系抗炎症剤の使用に関連する高眼内圧力の治療に有用な医薬組成物であって、請求項1記載の化合物と製剤学的に許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物。

(10) アドレナリン作動性β-ブロッカー化合物をさらに含有する請求項9記載の医薬組成物。

(11) 前記アドレナリン作動性β-ブロッカー化合物がマレイン酸チモロールである請求項10記載の医薬組成物。

(12) 糖尿病性網膜症に有用な医薬組成物であって、請求項1記載の化合物と、製剤学的に許容し得る賦形剤を含有する医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、緑内障および糖尿病性網膜症のような眼病の治療におけるスタチン (statin) 誘導体の使用に関する。

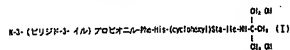
緑内障は、他の症状の中でも、ゆっくりとしたもしくは急激な眼内圧の上昇に特徴付けられる眼病である。緑内障は視神経繊維の破壊につながる、失明という結果をもたらすことがあり得る。

緑内障の主な治療の一つは、眼内圧を減少させることである。現在知られている緑内障治療の医薬は、使用が困難である。例えば、ピロカルピンは局所的な副作用を有し、一方、エドニフリルまたはアドレナリン作動性β-ブロッカー (チモロール) のような有効成分は、心臓血管疾患を患っているか、もしくはこれらの薬剤の一般的な心臓血管作用に耐えることができない患者に対しては使用することが困難である。

特許出願 NO 817/02581 には、過度の眼内圧力の減少および制御を目的とする医薬の調製のためのレニン阻害剤が記載されている。

— 3 —

N- (1,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル) イソロインアミドである。



(ここで、Phe は (L)-フェニルアラニン残基、His は (L)-ヒスチジン残基、Ile は (L)-イソロイン残基、および (cyclohexyl)Sta はシクロヘキシルスタチン残基、すなわち、(3S,4S)-4-アミノ-3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシペンタン残基である)

この化合物 (I) の pH 1.4 でのヒト血漿レニンの阻害活性を、特許出願 EP 211 744 に記載の方法に従って測定した。化合物 (I) の 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は 10⁻¹² M である。

特許出願 NO 817/02581 には、レニン阻害剤としてそのように高い活性を有する化合物は記載されていない。

緑内障の治療のために、この発明はさらに、他の有効成分と組合せての化合物 (I) の使用に関

— 5 —

別の眼病である糖尿病性網膜症は、一般に、約 15年糖尿病を患った後に観察される。それは、眼底に小動脈瘤の形で現われ、視力を低下させる血管増殖を招くことがある。

現時点では、糖尿病性網膜症に対抗する治療法はほとんど存在しない。言及すべき例は、ヘビ毒の酵素分解とのヘパリンの使用である。

真正糖尿病を患っている患者においては、血漿タンパクレベルの増加を見出すことが可能である (J.A.Luestschor, Nov England J.Med., 1985, 312 (22), 1412-1417)。

この発明は、眼病治療、特に眼内圧力の制御および高眼内圧力、緑内障および糖尿病性網膜症の治療を目的とする医薬の調製への、著しく活性なレニン阻害剤の使用に関する。

その使用がこの発明の主題を形成する、著しく活性なレニン阻害化合物が、特許出願 EP 211 744 に記載されている。その化合物は、下記式で表わされるN- (3-ヒリジルプロピオニル) フェニルアラニルヒスチジン (シクロヘキシル) スタチル

— 4 —

する。化合物 (I) と組合せて使用される有効成分は、それ自体眼内圧力の低下に有用であるアドレナリン作動性β-ブロッカー、または眼内圧力を上昇させる副作用を有する抗炎症剤、特にステロイド系抗炎症剤もしくはコルチコステロイド、のいずれかであり得る。

この発明は、さらに、化合物 (I) を含有し、ステロイド系抗炎症剤を用いた治療に伴って上昇した眼内圧力の治療を目的とする医薬組成物に関する。

この発明による医薬組成物は、溶液、懸濁液もしくは軟膏のような眼の局所投与に適した眼科用医薬組成物の形態、または経口、注射、経皮もしくは吸入による組織的な投与に適した医薬組成物の形態のいずれかで投与される。

この発明は、さらに、一方に局所眼科用 (topical ophthalmic) 賦形剤中の化合物 (I)、および他方に緑内障治療のための局所眼科用賦形剤中の抗炎症剤を含む組合せに関する。

この発明による処方には、0.000001ないし1重

— 6 —

量%、特に 0.0001ないし 0.1重量%の化合物(1)を含むことができる。各投与単位には、1μgないし50mg、特に 5μgないし25mgの化合物(1)が含まれる。

前出の記述において使用した「高眼圧の制御」という表現は、眼内圧の急断を可能にする最初の徴候である高眼圧を抑制し、低下させ、および緩和することを意味する。この表現は、また、この発明に従い、化合物(1)を使用することによって達成された眼内圧の低下が、十分な時間、例えば連続した2回の投与の間持続することも意味する。

眼内圧の制御の場合、化合物(1)は、眼内圧力の減少を目的とする有効成分のものと、またはアドレナリン作動性β-ブロッカー、例えばマレイン酸塩の形態にあるチモロールのような眼内圧力の低下を目的とし、異なる機構によって作用する他の有効成分と組合せた医薬組成物に用いることができる。眼内圧力の低下へのβ-ブロッカーの利用は公知である。このため、チモロール

が、0.25mg/100mlもしくは0.50mg/100mlの溶液を1日当たり1ないし2滴の割合で使用する場合、眼内圧の局所的な治療に処方される。しかしながら、この製品は、その心臓血管系に対する活性および副作用のために、注意深く使用しなければならないことが知られている。

この発明の一つの特徴によると、マレイン酸チモロールのようなβ-ブロッカーとの化合物(1)の使用は、通常のβ-ブロッカー投与量の減少と同時に眼内圧力の同等の低下が観察されることを可能にすることが明らかである。これにより、β-ブロッカーによる好ましくない効果を最小にすることが可能になるであろう。

そのような組合せ治療を行なうために、β-ブロッカーと化合物(1)とは、好ましくは、製剤中に含有される眼科用組成物の形態で一緒に投与される。その単位投与形態には、好ましくは、

5μgないし125μgのアドレナリン作動性β-ブロッカーおよび5μgないし0.1mgの化合物(1)が含有される。

— 7 —

— 8 —

各有効成分の量は、疾患の重症および患者個々の応答によって変えることができる。

眼内圧力の減少を可能にする組成物中の各有効成分の濃度は変更可能であり、それより下では組成物が不溶性であるという下限を有する。この下限は、有効投与量の約5%であり、患者の年齢および身長、疾患の重症、および使用されるβブロッカーの能力に依存する。

眼への、または組織的なステロイド系抗炎症剤の使用に関連する眼内圧の上昇は、化合物(1)の投与によって減少させることができる。ステロイド系抗炎症剤には、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、フルニソリド、ベクロメタゾン、アルクロメタゾン、クロロコルチゾン、ジフルタゾン、アルシノリド、フルオシノニド、フルオシノロン、デソキシメタゾン、メドリゾン、パラメタゾン、9,21-ジクロロ-17-(フラン-2-イルカルボニル)-オキシ-11-ヒドロキシ-16-メチル-α-ブレンダ-1,4'-ジオン-3,20-ジオン、フルオロメトロン、およびそれらの製剤学的に許容し得る塩およびエ

ステルが含まれる。

眼内圧力の上昇は、これらの薬剤のいかなる投与形式でも引き続いて起こり得る。投与形式には、組織的投与(一般に経口)、または局所注射、例えば滴注形態での注射、および特に局所もしくはガラス体内眼内注射がある。化合物(1)は、ステロイドの抗炎症活性を妨げることなく、高い眼内圧力を低下させるためにステロイド処置の後に投与することができ、また、眼内圧力を上昇させるステロイドの効果を抑制するためにステロイドと一緒に投与することもできる。

この発明によると、投与形態のどのような組合せも、抗炎症ステロイドおよび化合物(1)の組合せの投与に用いることができる。すなわち、両方の薬剤が経口用形態にあるもの、もしくは両方が局所用形態にあるもの、もしくは一方が経口用形態にあり他方が局所用形態にあるもの、もしくはステロイドが局所用形態の形態にあり化合物(1)が局所用形態にあるものを用いることができ、好ましい組合せはステロイドおよび化合物

— 9 —

— 10 —

(1) の両方を含有する局所眼科用組成物である。組織的投与もしくは点取 (ophthalmic administration) によるステロイド系抗炎症剤の使用に關連した高眼内圧力を減少および制御する方法にも、この薬剤および化合物(1)の分離投与が含まれる。この発明が、2つの分離単位、すなわち、化合物(1)を含有する医薬組成物およびステロイドを含有する医薬組成物を具備するキットに関するもの、このためである。好ましくは、そのようなキットは化合物(1)の局所眼科用組成物とステロイドの医薬組成物を具備している。特に好ましくは、このキットは2つの局所眼科用組成物を具備し、一方は化合物(1)を含有し、他方はステロイドを含有する。この投与の特別な利点は、1日に1ないし2回投与可能な化合物(1)を基礎とする組成物と、より頻繁に、例えば毎時同投与することが可能なステロイド系組成物とを提供することにある。

この発明によると、局所用薬剤 (topical formulation) は、同じ組成物中もしくは別々に投与

- 11 -

の、および当業者に公知の基準に従って投与量を変更することができる。溶液および懸濁液に関しては、医薬組成物の1滴の体積も考慮する必要がある。

この発明による医薬組成物の眼内圧力降下効果は、例えば Arch. Ophthalmol., 1969, 82, 381-384 または J. Ocul. Pharmacol., 1985, 1 (2), 161-168 に記載されているように大量の水を経口投与する試験で、動物、例えばウサギについて決定することができる。

このように、この特許出願に記載されている化合物(1)の眼内圧力に対する効果が、ウサギにおいて研究された。5%グルコース溶液の静脈内注射によって眼内圧力が上昇した後の、眼科用ローションの形態にあるこの化合物の投与は、眼内圧力を速やかにその正常値に戻すことを可能にする。

適切な薬剤を調製するために、この医薬組成物は、局所点眼用または一般的な投与用の適当な剤型と混合することができる。点眼に適した薬剤用

- 13 -

される形態のいずれかで、異なる量の有効成分を含有することができる。

化合物(1)は、薬剤の 0.000001 ないし約 1 重量%、特に好ましくは 0.00001 ないし 0.1 重量%に相当する。単位投与形態には、1mg ないし 50 mg、好ましくは、5mg ないし 25mg が含有される。例々の場合において、投与される量と投与の回数とは、選択したステロイドの能力、治療しようとする眼病の重症さ、および患者の応答に依存する。

ステロイドは、薬剤の 0.05 ないし約 1.5 重量%に相当する。眼に適用される単位投与形態には、20 ないし 6000ug が含まれている。例々の場合において、投与しようとする量と投与の回数とは選択したステロイドの能力、疾患の重症さ、および患者の応答に依存する。

この発明の他の特徴によると、2種類の有効成分、すなわち化合物(1)およびステロイドは同時に投与されるものであり、その好ましい濃度で同一製剤中に含まれる。ステロイドが点眼の他に組織的または局所的に投与される場合には、上述

- 12 -

剤型としては、水、水と低級アルカノール類、植物油もしくは鉱物油のような水混和性溶液との混合物を挙げることができる。この混合物は、ヒドロキシエチルセルロース、オレイン酸エチル、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよび眼科用に適した他の非毒性水溶性ポリマーを 0.5 ないし 5 重量%含有する。上記非毒性水溶性ポリマーには、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのアルカリ金属誘導体のようなセルロース誘導体、ポリアクリル酸塩およびエチルアクリレートのようなアクリレート、ポリアクリルアミド、ゼラチン、アルギネート、ベクチン、トラガcant ゴム、カラヤゴム、キサンタンガム、カラゲナン、寒天およびアラビアゴムのような天然生成物、デンプン酢酸塩、ヒドロキシエチル化デンプンエーテルおよびヒドロキシプロピル化デンプンのようなデンプン誘導体、およびポリビニルアルコール、ポリビニ

- 14 -

ルビロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、中性カルボボル(carbopol)またはこれらのポリマーの混合物のような他の合成誘導体がある。この医薬調製品は、非毒性の補助剤を含むこともできる。非毒性補助剤には、例えば、乳化剤、防腐剤、加湿剤、きめ改良剤(lexturing agent)および他の物質、例えば、ポリエチレングリコール 200、300、400および 800、カルボワックス1000、1500、4000、6000および10,000、四級アンモニウム化合物、低温で氷結性を打することなく凝固特性を示すことが知られているフェニル水素塩、チメロザール、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、フェニルエタノールのような抗菌生成物、アルカリ金属の塩化物、ホウ酸塩、酢酸塩もしくはグルコン酸塩緩衝剤のような等張剤(isotonic agent)、メタ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエンもしくは類似の試薬のような酸化防止剤、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリエチレンモノ

パルミチン酸ソルビタン、ジオクタチルスルホスクシネート、モノオクタリセロール、エチレンジアミン四酢酸等の通常使用されている他の試薬がある。

さらにまた、例えばリン酸緩衝液、ホウ酸等緩液、アルカリ金属塩化物の等張液もしくはトリスのような許容し得る賦形用賦形剤を使用することができる。

この医薬調製品は、粒子が水性もしくは非水性のポリマーである懸濁液であってもよい。そのような懸濁液には、マイクロ粒子もしくはナノ粒子のような微小体が含まれていてもよい。

この発明による組成物は、化合物(1)の他に、さらに治療薬剤を含んでいてもよい。したがって、沈着剤、麻酔剤、もしくは他の薬剤が存在し得る。

以下の実施例はこの発明を説明するものであるが、これに限定されるものではない。

— 15 —

— 16 —

実施例 1

局所用溶液

化合物(1)	1mg
塩化ナトリウム	9mg
蒸留水(十分量)	1ml
1N NaOH(十分量)	pH = 5.5

溶液のこれらの成分を通常の条件下で混合し、点眼液を得る。

実施例 2

局所用溶液

化合物(1)	1mg
マレイン酸チモロール	5mg
塩化ベンザルコニウム	0.1mg
塩化ナトリウム	9mg
蒸留水(十分量)	1ml
1N NaOH(十分量)	pH = 5.5

溶液のこれらの成分を通常の条件下で混合し、点眼液を得る。

出願人代理人 井原士 鈴江武彦

— 17 —